

CASOS CLINICOS

Síndrome de secreción inadecuada de hormona anti-diurética secundario a esteseoneuroblastoma nasal

A. OTERO GONZALEZ *, D. SANCHEZ-GUISANDE *, X. L. TEMES MONTES *, A. PONS *, C. SANTOS *, F. GOMEZ **, J. CASTRO ***, M. CALVO PESTONIT *** y M.^a J. ALVAREZ ***.

* Sección de Nefrología.

** Servicio de Cirugía General.

*** Servicio de Anatomía Patológica.

Residencia Sanitaria de la Seguridad Social de Nuestra Señora del Cristal. Orense.

RESUMEN

Se presenta una paciente con síndrome de secreción inadecuada de hormona anti-diurética (SSIADH) con hipouricemia, secundario a esteseoneuroblastoma nasal, paranasal y etmoidal izquierdo (OEN) en estadio B, como un caso excepcional y en el que no se observan manifestaciones clínicas ni bioquímicas secundarias a alteraciones del metabolismo de las catecolaminas. Se describe la utilidad de la dimetilclortetraciclina en la SSIADH y se discute la efectividad del tratamiento combinado de cirugía y radioterapia.

Palabras clave: Esteseoneuroblastoma. SSIADH. Hipouricemia. Dimetilclortetraciclina.

A CASE OF INAPPROPRIATE ADH SECRETION SYNDROME SECONDARY TO A ESTHESIONEUROBLASTOMA

SUMMARY

A case of the syndrome of inappropriate ADH secretion (SSIADH) and hypouricemia secondary to an ethmoid paranasal Esthesioneuroblastoma (stage B) is reported. There was no chemical or biological evidence of deranged catecholamine metabolism.

Although SSIADH has been related to a large variety of neoplasms, its association with an olfactory neuroblastoma is exceptional. Demethylchlortetracycline was useful in the management of this patient. Definitive treatment was accomplished by combined surgery and radiotherapy.

Key words: Esthesioneuroblastoma. SSIADH. Hypouricemia. Demethylchlortetracycline.

INTRODUCCION

El síndrome de secreción inadecuada de hormona anti-diurética (SSIADH), descrito por SCHAWARTZ y cols. ¹ en 1957, se caracteriza por la presencia de hiponatremia e hipoosmolalidad plasmática, juntamente con hipernatriuria y osmolalidad urinaria relativamente elevada ¹. Es bien conocida su asociación con tumores malignos, en-

fermedades granulomatosas pulmonares y diversas afecciones del sistema nervioso central ², pero solamente en una ocasión fue descrito en relación con neuroblastoma nasal ³. El tratamiento sintomático se basa en la restricción acuosa, aunque se han utilizado drogas tales como las sales de litio ⁴, que se abandonaron por sus múltiples efectos secundarios ^{5,6}, y en la actualidad la de elección es la dimetilclortetraciclina (DMCT) ⁷⁻⁹.

En el año 1971, MEES y cols. ¹⁰ muestran por primera vez y de forma aislada la existencia de hipouricemia en el SSIADH, y posteriormente BEEK y cols. ¹¹ confirman su asociación de forma constante, de tal modo que dicho parámetro diferencia hiponatremias por SSIADH de otros estados hipoosmolales.

Recibido: 13-V-1983.

En forma definitiva: 21-X-1983.

Aceptada: 5-XI-1983.

Correspondencia: Dr. A. Otero.

Servicio de Nefrología.

Residencia Sanitaria Nuestra Señora del Cristal.

Ctra. de Rairo, 54.

32005. Orense.

CASO CLINICO

Paciente de 62 años de edad, con diabetes mellitus tipo I, rinorrea y epistaxis desde hace un año, que ingresa en el centro por insuficiencia cardíaca. Siete años antes había sido diagnosticada de linfoma linfoplasmocitario y tratada con radioterapia, permaneciendo asintomática hasta la actualidad. Los datos de exploración física a su ingreso eran: tensión arterial: 130/60 mmHg, con normal coloración de piel y mucosas, sin adenopatías periféricas y con arritmia cardíaca a 120 l/m. y estertores húmedos en ambas bases pulmonares. El resto de la exploración era normal. Las determinaciones bioquímicas eran: Htc.: 41 %, urea: 40 mg/dl., creatinina: 0,5 mg/dl., ácido úrico: 6,8 mg/dl., cloro: 94 mEq/l., sodio: 140 mEq/l., potasio: 4,1 Eq/l., sodio urinario: 107 mEq/l., potasio urinario: 78 mEq/l. el ECG mostraba una arritmia por fibrilación auricular y la radiografía de tórax era compatible con insuficiencia cardíaca. Fue tratada inicialmente con digital y diuréticos (furosemida: 80 mg/24 horas durante 5 días), respondiendo satisfactoriamente. Doce días después de haberse suspendido el tratamiento diurético desarrolló hiponatremia mantenida (sodio: 110 mEq/l.), hipouricemia (ácido úrico: 1,5 mg/dl.) e hiperuricosuria (ácido úrico: 900 mg/24 horas; la diuresis era de 1.200 ml/24 horas y el peso de 60 kg. El resto de los patrones bioquímicos mostraba normalidad de la función renal, tiroidea, hepática y adrenal. Las concentraciones plasmáticas de sodio oscilaron entre 110 y 120 mEq/l., y las osmolaridades plasmáticas entre 240 y 260 mOsm/kg.; la natriuria varió entre 120 y 140 mEq/l.; la osmolaridad urinaria entre 644 y 748 mOsm/kg., y el ácido úrico era inferior a 2 mg/dl. Se practicó prueba de dilución con sobrecarga acuosa de 20 ml/kg. La osmolaridad urinaria basal era de 644 mOsm/kg. y la máxima capacidad de dilución a la segunda hora era de 400 mOsm/kg.; el aclaramiento de agua libre osciló entre - 2,8 y - 22,6 ml/min., y la diuresis fue de 500 ml. La situación clínica fue filiada como SSIADH y se inició tratamiento con DMCT (1.200 mg/24 horas), repitiéndose la prueba de dilución al sexto día de tratamiento. La osmolaridad urinaria basal era en este momento de 324 mOsm/kg. y a la segunda hora la máxima capacidad de dilución fue de 300 mOsm/kg., con un aclaramiento de agua libre que varió entre - 0,19 y - 0,33 ml/min. Se continuó el tratamiento con DMCT y progresivamente se normalizaron los valores de sodio plasmático, ácido úrico, uricosuria (ácido úrico: 400 mg/24 h.), osmolaridad plasmática y urinaria, con aumento progresivo de la diuresis sin modificación del índice de filtración glomerular (GFR) y reducción del peso corporal (Fig. 1). Durante todo el período de estudio la paciente recibió dieta normal y se realizaron controles periódicos del GFR medido por aclaramiento de creatinina, osmolaridades plasmáticas y urinarias, determinaciones plasmáticas y urinarias de urea, electrolitos, ácido úrico, volumen urinario y peso corporal. Los datos de laboratorio fueron determinados mediante técnicas convencionales. En los estudios complementarios y mediante tomografía axial computarizada (TAC) se objetivó una masa homogénea que ocupaba los senos, nasal, paranasal y etmoidal izquierdos, siendo normal el resto del estudio cerebral, torácico y abdominal. En el estudio histológico del tumor se apreció una neoformación muy vascularizada con área hemorrágica, parcialmente recubiertas por epitelio respiratorio y constituida por pequeñas células de núcleos uniformes, hiper cromáticos, dispuestos en acúmulos irregulares sobre una matriz fibrilar con formación de rosetas de tipo Homer-Wright (Fig. 2), compatible con neuroblastoma olfatorio. Se procedió a la intervención quirúrgica y luego de suspender la administración de DMCT desarrolló nuevamente SSIADH, y en una nueva TAC de control se observaron restos del tumor primitivo o recidiva local, siendo tratada con radioterapia (dosis total: 5.700 rads). Las determinaciones bioquímicas posteriores se mantuvieron dentro de los límites de la normalidad hasta que 15 meses más tarde desarrolló un segundo episodio de SSIADH por metastasis en cadena

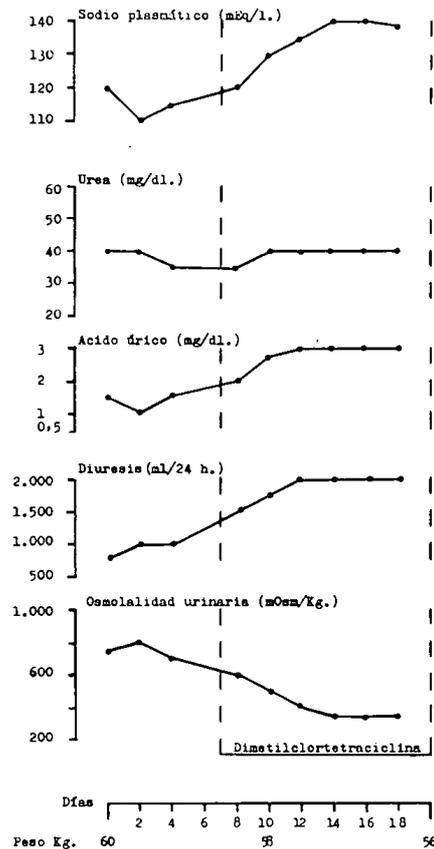


Fig. 1.—Datos bioquímicos, diuresis y peso corporal del paciente antes y durante el tratamiento con dimetilclortetraciclina.

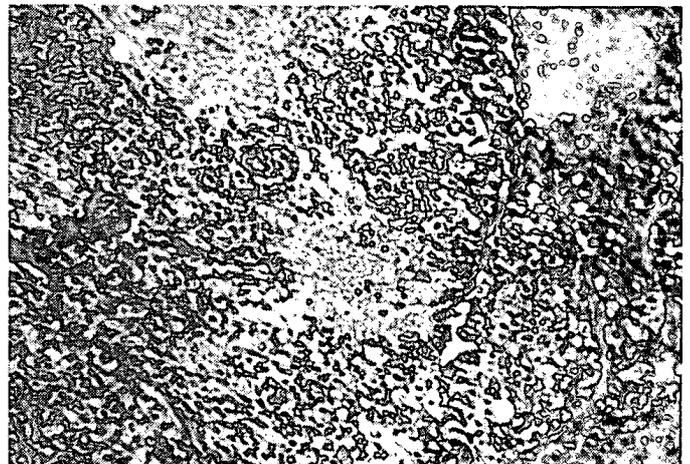


Fig. 2.—Tumor de células pequeñas sobre fondo fibrilar y formación de rosetas (HE X 200).

ganglionar inguinal derecha. Nuevamente es tratada con radioterapia local (dosis total: 5.700 rads), y pasados 6 meses la paciente está asintomática.

DISCUSION

El neuroblastoma olfatorio o estesioblastoma (OEM) fue descrito en 1924 por BERGER y cols.¹² y es una neoplasia neurogénica rara, que deriva de la placa cribiforme y del epitelio olfatorio¹³ y es independiente del sistema nervioso central. Aparece entre la segunda y

cuarta década de la vida y clínicamente se caracteriza por la invasión local, pero raramente produce metastasis a distancia. Se diferencia de los neuroblastomas infantiles porque éstos derivan de la médula adrenal o de la cadena ganglionar simpática y además secretan catecolaminas; por el contrario, aunque en el OEN se identificaron gránulos neurosecretorios¹⁴⁻¹⁶, las concentraciones obtenidas de dopamina-beta-hidroxilasa, de catecolaminas y sus metabolitos son normales o más bajas que las observadas en otros neuroblastomas¹⁶⁻¹⁸, y además las concentraciones urinarias de ácido vanililmandélico o ácido homovanílico son normales^{14,16,19}; por tanto, este tumor no puede ser clasificado definitivamente entre los neuroblastomas simpáticos¹⁶. En el presente caso el diagnóstico de OEN se estableció mediante microscopia óptica, en la que se objetivó un tumor muy vascularizado, de células pequeñas con matriz fibrilar y presencia de «rosetas». (Fig. 2), lo que coincide con la descripción de otros autores^{6,14,16,20}, y las concentraciones de los metabolitos de las catecolaminas eran normales, al igual que en otros casos descritos^{15,16,19}, y aunque no se pudo determinar ADH en el tejido tumoral, no hay duda de la relación existente entre ambos procesos, habida cuenta de que la obtención de ADH en las células tumorales no prueba de forma concluyente la producción «in situ» de dicha hormona¹⁷, aunque en el único caso descrito de OEN y SSIADH las concentraciones de dicha hormona en el tejido tumoral eran similares a las detectadas en las células de carcinoma pulmonar productor de SSIADH⁶. Como proceso asociado se objetivó hipouricemia mantenida, presumiblemente secundaria a un mayor aclaramiento en relación con el estado de expansión de volumen, ya que vuelve a valores normales con la restricción acuosa y en cambio la administración de ADH sin aumento de volumen reduce su aclaramiento^{11,21}.

El tratamiento del OEN es controvertido. Algunos autores^{20,22,23} han recomendado la conveniencia de la terapéutica combinada de cirugía y radioterapia; por el contrario, ELKON y cols.²⁴ obtienen en los estadios A y B del OEN una supervivencia similar a los 3 años, ya sean tratados con cirugía, radioterapia o terapéutica combinada. En nuestro caso, con tratamiento inicialmente quirúrgico se consiguió normalizar las alteraciones hidroelectrolíticas durante 3 meses, pero desarrolló nuevamente SSIADH, bien por la existencia de restos de tumor primitivo o por recidiva local, circunstancia ésta que aparece en el 50 %, 45 % y 40 % de los casos tratados con cirugía, radioterapia o terapéutica combinada, respectivamente²⁴. En este momento se utilizó radioterapia local y permaneció asintomática durante 15 meses, pero nuevamente desarrolló SSIADH por la aparición de metástasis en cada inguinal derecha, hecho infrecuente, ya que la metástasis a distancia del OEN en estadio B aparecen en el 21 % de los casos, independientemente de la terapéutica utilizada, y el diagnóstico se estableció mediante estudio citológico obtenido por punción aspirativa, en la que se observó la existencia de «rosetas» en

el tejido tumoral idénticas a las del tumor primitivo^{25,26}. Se trató exclusivamente con radioterapia local y en la actualidad, y después de 6 meses, la paciente está asintomática.

Aunque la restricción acuosa es el tratamiento fundamental del SSIADH en diferentes ocasiones se han utilizado drogas como las sales de litio, que se abandonaron por sus efectos secundarios^{5,6}, pero desde los excelentes trabajos de CASTELL y SPACKS⁷, en los que se demostró la capacidad de la DMCT para inducir diabetes insípida al disminuir la síntesis del AMP cíclico y, consecuentemente, inhibir la acción de la ADH, esta droga es la de elección como tratamiento sintomático. Su efecto es selectivo, dosis dependiente y reversible^{27,28}.

En conclusión, creemos que el OEN puede ser más «radiosensible» que «radiocurable» y teniendo en cuenta que los datos estadísticos existentes son escasos, el tratamiento de elección debe ser combinado de cirugía y radioterapia. Asimismo la utilización de DMCT produce una total normalización de los trastornos hidroelectrolíticos, aunque puede disminuir el GFR por hipovolemia o nefrotoxicidad de la droga²⁹⁻³¹, pero esta incidencia no supone un grave problema clínico, salvo en aquellos pacientes con previa disminución de la función renal o en los portadores de cirrosis hepática con ascitis^{30,31}.

BIBLIOGRAFIA

- SCHWARTZ, W. B.; BENNETT, W.; CURELOP, S., y BARTTER, F. C.: «A syndrome of renal sodium loss and hyponatremia probably resulting from inappropriate secretion of antidiuretic hormone.» *Amer. J. Med.*, 23: 529-542, 1957.
- BARTTER, F. C., y SCHWARTZ, W. B.: «The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone.» *Amer. J. Med.*, 42: 790-806, 1967.
- SINGH, W.; RAMAGE, CH.; BEST, P., y ANGUS, B.: «Nasal neuroblastoma secreting vasopresin.» *Cáncer*, 45: 961-966, 1980.
- WHITE, M. G., y FETNER, C. D.: «Treatment of syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone with lithis carbonate.» *New. Engl. J. Med.*, 292: 390-392, 1975.
- HURTING, H. L., y DYSON, W. L.: «Lithium toxicity enhanced by diuresis.» *New. Engl. J. Med.*, 290: 748-749, 1974.
- HENDLER, N.; UETNATSUM, S., y LONG, D. M.: «Problems with lithium as treatment for inappropriate ADH secretion.» *New. Engl. J. Med.*, 294: 446, 1976.
- CASTELL, D. O., y SPACKS, M. A.: «Nephrogenic diabetes insipidus due to demethylchlortetracycline hydrochloride.» *J. Amer. Med. Ass.*, 193: 137-139, 1965.
- DE TROYER, A.: «Demeclocycline. Treatment for syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion.» *J. Amer. Med. Ass.*, 237: 25, 2723-2726, 1977.
- CLEDES, J.; CLAVER, J., y KERBRAT, G.: «Traitement d'un syndrome d'antidiurese inappropriée par la demethylchlortetracycline.» *Nov. Presse. Med.*, 5: 20, 1308-1309, 1976.
- MEES, E. D.; VON. ASSENDENFT, P. B., y NIEWVWENHIUS, M. G.: «Elevation of uric acid clearance caused by inappropriate antidiuretic hormone secretion.» *Acta. Med. Scand.*, 189: 69-72, 1971.
- BERGER, L.; LUC, R., y RICHARD, J.: «L'esthesioneuroepithelioma olfactif.» *Bull. Assoc. Franc. Cáncer.*, 13: 410-421, 1924.
- Mc GRAVAN, M. H.: «Neurogenous nasal neoplasma.» *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*, 79: 547-550, 1970.
- TAXY, J. B., y HIDVEGI, D. F.: «Olfactory neuroblastoma: an ultrastructural study.» *Cáncer*, 39: 131-138, 1977.
- PEARSE, A. G. E., y POLAK, J. M.: «Endocrine tumors of neural crest origin: neurolophomas, apudomas. and the apud concept.» *Med. Biol.*, 52: 3-18, 1974.
- MICHEAU, C. H.: «A new histochemical and biochemical approach to olfactory esthesioneuroma. A nasal tumor of neural crest origin.» *Cáncer*, 40: 314-318, 1977.
- VORHERR, H.; MASSRY, S. G.; UTIGER, R. D., y KLEEMAN, C. R.: «Antidiuretic principle in malignant tumor extracts from patients with inappropriate ADH syndrome.» *J. Clin. Endocr.*, 28: 162-168, 1968.
- MICHEAU, C.; GUERINOT, F.; BOHON, C., y BRUGERE, J.: «Do-

A. OTERO GONZALEZ, D. SANCHEZ-GUISANDE, X. L. TEMES MONTES

- pamine-B-hydroxylase and catecholamines in an olfactory esthesioneuroma». *Cáncer*, 35: 1309-1312, 1975.
19. FRIEDMANN, I., y OSBORN, D. A.: «The ultrastructure of the olfactory neuroblastoma.» *Minerva O. R. L.*, 24: 66-74, 1974.
 20. KADISCH, S.; GOODMAN, M., y WINE, C. C.: «Olfactory neuroblastoma: A clinical analysis of 17 cases.» *Cáncer*, 37: 1571-1576, 1976.
 21. MEISEL, A., y DIAMOND, H.: «Effect of vasopressin on uric acid excretion: evidence for distal nephron reabsorption of urate in man.» *Clin. Sci. Mol. Med., FL*, 33-40, 1976.
 22. SCHENCK, N. L., y OGURA, J. H.: «Esthesioneuroblastoma: An enigma in diagnosis, a dilemma in treatment.» *Arch. Otolaryngol.*, 96: 322-324, 1972.
 23. CANTRELL, R. W.; GHORAYEB, B. Y., y FITZ-HUGH, G. S.: «Esthesioneuroblastoma: diagnosis and treatment.» *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*, 86: 760-765, 1977.
 24. ELKON, D.; HIGTOWER, S. I.; LIM, M. L.; CANTRELL, R. W., y CONSTABLE, W. C.: «Esthesioneuroblastoma.» *Cáncer*, 44: 1087-1094, 1979.
 25. GERARD-MARCHANT, R., y MICHEAU, L.: «Les esthesioneuromes olfactifs a propos de 4 nouvelles observations.» *Amm. Anat. Pathol.*, 9: 239-251, 1964.
 26. LOBST, S. B.; LJUNG, B. M.; GILKEY, F. N., y ROSENTHAL, D. L.: «Cytologic diagnosis of olfactory neuroblastoma.» *Acta Cytológica*, 27.3: 299-205, 1983.
 27. SINGER, I., y ROTEMBERG, D.: «Demeclocycline-induced nephrogenic diabetes insipidus: in vivo and in vitro studies.» *Ann. Intern. Med.*, 79: 679-683, 1973.
 28. WILSON, D. M.; PERSY, H. O., y SANS, W. H.: «Selective inhibition of human distal tubular function by demeclocycline.» *Curr. Ther. Res.*, 15: 734-740, 1973.
 29. ROTH, K.; BECKER, K. L., y SHALHOUBB, R. S.: «Nephrotoxicity of dimethylchlortetracycline hydrochloride.» *Arch. Intern. Med.*, 120: 433-435, 1967.
 30. CARRILHON, F.; BOSCH, L.; ARROYO, V.; MAS, A.; VIVER, J., y RODES, J.: «Renal failure associated with demeclocycline in cirrhosis.» *Ann. Intern. Med.*, 87: 195-197, 1977.
 31. DE TROYER, A.; PILLORY, W., y BROECHAERT, I.: «Demeclocycline treatment of water retention in cirrhosis.» *Ann. Intern. Med.*, 85: 336-337, 1976.